

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. Mai 2002 (10.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/36129 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/5685,  
A61P 29/00

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12536

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. Oktober 2001 (30.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 54 294.8 2. November 2000 (02.11.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- ..... Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- ..... Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- ..... ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder und  
(72) Erfinder: SCHMIDT, Alfred [DE/DE]; Siebenschön 17,  
22529 Hamburg (DE). WIELAND, Heinrich [DE/DE]; In  
der Wiehre 13, 79271 St. Peter (DE).

(74) Anwälte: PRÜFER, Lutz, H. usw.; Prüfer & Partner GbR,  
Harthausen Strasse 25d, 81545 München (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,



WO 02/36129 A2

(54) Title: TOPICAL TREATMENT FOR MASTALGIA

(54) Bezeichnung: TOPISCHE BEHANDLUNG BEI DER MASTALGIE

(57) Abstract: The invention relates to a composition for medical treatment by topical application. In addition to the usual components of topical forms of application, the inventive composition contains an aromatase inhibitor. The active agent or the composition containing this active agent is particularly suitable for the prevention and treatment by therapy of mastalgia.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine Zusammensetzung zur medizinischen Behandlung mittels topischer Applikation beschrieben, die neben üblichen Bestandteilen topischer Applikationsformen einen Aromatase-Inhibitor enthält. Der Wirkstoff bzw. die diesen Wirkstoff enthaltende Zusammensetzung ist speziell zur Prophylaxe und zur Therapie der Mastalgie geeignet.

## Topische Behandlung bei der Mastalgie

### BESCHREIBUNG

5

Die vorliegende Erfindung betrifft eine topische Zusammensetzung zur Behandlung der Mastalgie bzw. deren Symptome.

10 Die Mastalgie (auch Mastodynie genannt) ist ein bei Frauen weit verbreiteter Zustand schmerzhafter Empfindungen der Brust. Schätzungen gehen davon aus, dass etwa zwei Drittel der arbeitenden weiblichen Bevölkerung an solchen Brustschmerzen leiden. Ihr zyklisches zeitliches Auftreten  
15 läßt sich leicht in Verbindung mit dem Menstruationszyklus bringen. Sie sind sehr häufig Teil des Symptomenkomplexes "prämenstruelles Syndrom". Die Ursachen für die auftretenden Symptome scheinen komplex und von der Fachwelt bisher wenig verstanden.

20

Entsprechend sind die herkömmlichen Behandlungsverfahren gegen Mastalgie in Bezug auf Prinzip und Wirkungsziel sehr verschieden (s. Überblick von P.A. Holland und C.A. Gatelay in "Drugs" 48(5), S. 709-716 (1994), Titel: "Drug therapy  
25 of mastalgia. What are the options?"). Zu den Möglichkeiten gehören z.B. die Anwendung von Analgetika oder Diuretika. Andererseits werden häufig Naturprodukte wie Nachtkerzenöl- und Vitamin B6-Präparate angewandt, denen jedoch keine oder kaum über einen Placeboeffekt  
30 hinausgehende Wirkungen zugeschrieben werden. Andere Ansätze verfolgen einen systemischen Eingriff in den Stoffwechsel, insbesondere durch systemische Applikation des Prolaktinhemmers Bromocriptin, des Gonadotropinhemmers Danazol und des Antiöstrogens Tamoxifen. Diese systemischen  
35 Anwendungen, vor allem mit dem Zytostatikum Tamoxifen, sind

jedoch mit beträchtlichen Nebenwirkungen verbunden und wird trotz der nachgewiesenen Wirkung von ärztlicher Seite nur in besonders persistenten Fällen angeraten. Zur Reduzierung der Nebenwirkungen ist eine Therapiekontrolle mit der Verabreichung niedriger Dosen angezeigt. Auch der chirurgische Eingriff zur lokalen Biopsie steht im weiten Spektrum der möglichen Behandlung. Gegen solche chirurgischen Eingriffe gibt es von fachärztlicher Seite jedoch ebenfalls starke Einwände.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, die Behandlungsmöglichkeiten von Mastalgie zu verbessern.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine Zusammensetzung zur topischen Applikation, wobei die Zusammensetzung neben üblichen Bestandteilen topischer Applikationsformen einen Aromatase-Inhibitor enthält. Dabei liegt der aromatasehemmende Wirkstoff in einer lokal topisch zu applizierenden Zusammensetzung vor.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung besteht in der Verwendung eines solchen Aromatase-Inhibitors oder einer diesen enthaltenden Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung gegen Mastalgie mittels lokal topischer Applikation. Die erfindungsgemäße Verwendung zielt auf die Beseitigung der Brustschmerzsymptome ab und schließt die Herstellung eines pharmazeutischen Erzeugnisses ein.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen zu Anspruch 1 gekennzeichnet. Die Erfindung ist auf besonders geeignete Weise einsetzbar bei lokal topischer Applikation auf den Brustbereich der weiblichen Brust, insbesondere der schmerzhaften Zonen. So kann auf vorteilhafte Weise ein Mastalgie lindernder Effekt gezielt

und selektiv erreicht werden, ohne jedoch das physiologische Gleichgewicht mit dem normalen Sexualhormon-Körperhaushalt im unbehandelten, also weitaus größten Körperbereich merklich zu beeinträchtigen.

5

Der erfindungsgemäße Behandlungsansatz folgt einem völlig neuen Konzept und unterscheidet sich grundsätzlich von herkömmlichen Behandlungsansätzen. Während herkömmliche Behandlungen vornehmlich auf systemischen

10 Medikationssystemen oder gelegentlich auf operativ-chirurgischen Maßnahmen beruhen und mit starken Nebenwirkungen oder anderen Nachteilen behaftet sind, geht die Erfindung einen anderen Weg und greift wirksam und lokal in die extragonadalen Synthesewege von

15 Sexualsteroiden ein. Weil die Applikation nicht systemisch, sondern lokal topisch erfolgt und ein zentrales Enzym in der extragonadalen Biosynthese im peripheren, behandelten Körperbereich hemmt, ist die durch die Erfindung zur Verfügung gestellte Behandlung ~~sehr nebenwirkungsarm und~~

20 gut verträglich. Die lokal topische Applikation ist daher nicht nur zur Therapie in der akuten Situation der Schmerzempfindung, sondern auch als prophylaktische Maßnahme sehr nützlich.

25 Der Mechanismus der erfindungsgemäßen, lindernden Wirkung bei der Mastalgie ist nicht klar. Zum einen kann ein primärer Effekt vermutet werden, der wegen der Verminderung der lokalen Östrogensynthese auf der Erzeugung eines Mangels an lokal im Körper (z.B. in der Haut bzw. den

30 Drüsen und Hautanhangsgebilden) verfügbaren Östrogenen wie Östradiol, Östron und Östrol beruhen kann. Zum anderen ist auch ein Sekundäreffekt denkbar, möglicherweise weil Brustfettzellen wegen des Mangels an lokalen Östrogenen schrumpfen und so weniger Spannung oder Druck aufbauen

können. Möglicherweise ergänzen sich auch Primär- und Sekundäreffekte und wirken der für die Mastalgie typischen Überempfindlichkeit entgegen. Den Wirkmechanismen zugrunde liegt jedenfalls ein lokaler Effekt in der weiblichen Brust, da die Wirksubstanz aufgrund der topischen Applikation ohne Umweg über den Blutkreislauf direkt dort hin gelangt.

Der als Wirksubstanz eingesetzte Inhibitor der (Cytochrom-p450)-Aromatase hemmt lokal die extragonadale Östrogen-Bildung. Bekannte Aromatase-Inhibitoren lassen sich grob in solche steroidalen Typs, solche nicht-steroidalen Typs und Sonstige einteilen. Erfindungsgemäß können einzelne oder gleichzeitig verschiedene Aromataseinhibitor-Verbindungen als Wirkstoffe in einer Zusammensetzung verwendet werden.

Beispiele für Aromatase-Inhibitoren schließen folgende Substanzen ein:

20 Steroidale Aromatasehemmer:

4-Hydroxyandrost-4-en-3,17-dion (Formestan und Lentaron),  
6-Methylenandrostra-1,4-dien-3,17-dion (Exemestan),  
10-(2-Propynyl)estr-4-en-3,17-dion (MDL 18962)

25 7 alpha substituierte Androstendion-Derivate

1,4,6-androstatriene-3,17-dion (ATD)

10-Oxiran- und 10-Thiirane substituierte Androgene

10-Propargylestr-4-ene-3,17-dione

10-propargylestr-4-ene-3,17-propionate 10-(2-propynyl)-

30 Derivat

13-retro-Antiprogestine

14 alpha-hydroxy-4-androstene-3,6,17-trione (14 alpha-OHAT)

16- oder 19-substituierte Androst-4-ene

19-(Cyclopropylamino)-androst-4-en-3,17-dion

35 19-(Ethyledithio)-androst-4-ene-3,17-dione (ORG 30958)

- 19-Oxiranyl- and 19-Thiiranyl-Steroide
- 19-Thiomethyl- and 19-Azido-androstenedion
- 1-Methyl-androsta-1,4-diene-3,17-dione (Atamestan)
- 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-4-androstene-3,17-dion
- 5 3 alpha-methoxyandrost-4-ene-6,17-dione
- 3 beta-hydroxyandrost-4-en-6-one-Derivate
- 3-Deoxyandrogen-19-Oxygenierderivate von 3-oxo-17 beta-carboxamido-Steroide
- 4-(Phenylthio)-4-androstene-3,17-dion
- 10 4-(Thio-substituiertes)-4-androstene-3,17-dion
- 4-Acetoxy-4-androsten-3,17-dion
- 4-Aminoandrostenedion
- 4-Androstene-3,6,17-trion
- 4-Hydroxyandrostenedion (4-OHA, CGP 32349)
- 15 4-Methoxy-4-androstene-3,17-dion
- 4-Oxygenierte Androst-5-en-17-one und deren 7-oxo-Derivate
- 4-Thiosubstituierte Derivate von 4-Androsten-3,17-dion
- 4-Thiosubstituierte-4-androsten-3,17-dion-Derivate
- 5 alpha-Dihydronorethindron (ein Metabolit von
- 20 Norethindron)
- 5 alpha-reduzierte C19-Steroide
- 5 alpha-Androstan-17-ones mit oder ohne eine Carbonylfunktion an C-3 und/oder C-6
- 6 alpha,7 alpha-Cyclopropanderivate von Androst-4-en
- 25 6 alpha-Fluorotestosteron
- 6 beta-Propynyl-substituierte Steroide
- 6,7-Aziridinylderivat und verwandte Verbindungen
- 6-Alkylanaloge von delta 1,4,6-Androgenen
- 6-Alkylanaloge of delta 4,6-Androgenen
- 30 6-Alkyl- und 6-Arylandrost-4-en-3,17-dione
- 6-Alkylandrost-4-en-3,17-dione von 7 alpha- and 7 beta-arylaliphatisch-substituierten Androst-4-en-3,17-dionen
- 6-Alkylandrosta-4,6-dien-3,17-dione und deren 1,4,6-trien-

## Analoge

- 6-Alkyl-substituierte Androgene
- 6-Phenylaliphatisch-substituierte C19-Steroide mit 1,4-dien-, 4,6-dien- oder 1,4,6-trien-Struktur
- 5 6-Bromoandrostenedion
- 6-Hydroximinoandrostenedion
- 6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (FCE 24304)
- 6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (FCE 24304)
- 6-Phenylaliphatisch-substituierte Androst-4-en-3,17-dione
- 10 6-substituierte Androst-4-en-Analoga
- 7 alpha-(4'-Amino)phenylthio-4-androsten-3,17-dion
- 7 alpha-substituierte Androsta-1,4-dien-3,17-dione
- 7 alpha-substituierte Androstenedione
- 7 alpha-(4'-Amino)phenylthio-4-androsten-3,17-dion
- 15 7 alpha-arylaliphatische Androsta-1,4-dien-3,17-dione
- 7 alpha-substituierte Androstenedione
- 7 substituierte 4,6-Androstadien-3,17-dione
- 7 substituierte Steroide
- ~~Androst-4-en-3,6-dionderivative~~
- 20 Androst-5-ene-7,17-dion 19-nor- und 5 beta,6 beta-epoxy-Derivative
- A-or B-ring-substituierte Derivative von Androst-4-en-3,6,17-trion
- A-ring verbrückte Steroid
- 25 Bromoacetoxy 4-androsten-3-one
- delta 1,4,6-Androgene
- delta 4,6-Androgene
- epimere 6-Hydroperoxyandrostendione
- estr-4-ene-3, 17-dion (MDL 18 962),
- 30 estr-4-ene-3,6,17-trione
- Flavonoide
- RU486

Nicht-steroidale Aromatasehemmer:

- 6-[(4-Chlorophenyl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-methyl] 1-methyl-1H-benzotriazol (Vorazol),  
2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl methyl)-1,3-phenylen]bis(2-methylproprionitril) (Arimidex),  
5 4-[1-(Cyanophenyl)-1-(1,2,4-triazolyl)methyl]benzonitril (Letrozol),  
{4-(5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo-[1,5a]-pyridin-5-yl)benzonitril Monohydrochlorid (Fadrozol)  
10 Pyridoglutethimid (Rogletimid).  
Aminogluthetimid  
1,2-Imidazolylmethylcyclopentanol-Derivative  
1-[(Benzofuran-2-yl)phenylmethyl]-triazole and -tetrazole  
1-[Benzofuran-2-yl)-phenylmethyl]-imidazole (substituiert)  
15 1-(Benzofuran-2-ylmethyl)imidazole von N,N-disubstituierten-5-aminopyrimidin-Derivaten  
1-Imidazolyl(alkyl)-substituierte Di- and Tetrahydroquinoline  
1-Pentyl-3-(4-aminophenyl)~~pyrrolidin-2,5-dion~~  
20 1-Phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-dion  
1-Phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-dion und Analoge  
3-alkylierte 3-(4-Aminophenyl)piperidin-2,6-dione  
3-cycloalkyl-substituierte 3-(4-Aminophenyl)piperidin-2,6-dione  
25 3-Ethyl-3-(4-pyridyl)piperidin-2,6- und 5-Alkylderivative  
3-Ethyl-3-(4-pyridyl)piperidin-2,6-dion-Analoge  
4-Amino-4H-1,2,4-triazol-Derivative  
4-Cyclohexylanilin  
Aminoglutethimid  
30 Benzimidazol- und Imidazol-Verbindungen  
delta 1,4-Bisnorcholadiensäure  
delta 1-Testolacton  
Imidazolderivative von pyrrolidonischen and piperidonischen  
Imidazolyl-1,3,5-triazinen



MR 20492 and MR 20494 (zwei Indolizinonderivative)  
Pyridyl-substituierte Indanone, Indane und Tetraline  
s-Triazinderivat SEF19  
Substituierte Pyridine  
5 Testololacton

Sonstige Aromatasehemmer:

8-Bromo-cyclisches Adenosinemonophosphat  
10 FR901537  
Hexamethylmelamin-Derivat (SAE9)  
Insulin sensitizer Troglitazone und Ketoconazole  
Letrozole (CGS 20267)  
Mefloquin  
15 MPV-2213ad  
N-n-Octanoylnornicotin und andere Nornicotinderivate  
Org 33201  
R 76713 und R 76713  
~~Sesquiterpenlactone~~  
20 SH 489  
TAN-931  
Thyroidhormone  
Tobakalkaloidderivative  
YM511

25

Hinsichtlich der Bezeichnungen dieser Substanzen sowie  
deren Verfügbarkeit siehe beispielsweise "Rote Liste",  
Editio Cantor, Aulendorf (DE), (1999).

30 Solche Aromatase-Inhibitoren sind an sich bekannt,  
hauptsächlich als systemisch eingesetzte Wirkstoffe zur  
medizinisch-therapeutischen Behandlung von Brustkrebs. In  
diesem Zusammenhang wird verwiesen auf die  
Übersichtsartikel von A.M.H. Brodi in: "J. Steroid Biochem.

Molec. Biol.", Vol. 49, No. 4-6, pp. 281-287 (1994), A.M.H. Brodi in "Biochemical Pharmacology", Vol. 34, No. 18, pp. 3213-3219 (1985) sowie P. E. Goss und K.M.E.H. Gwyn in: "Journal of Clinical Oncology", Vol. 12, No. 11, pp. 2460-2470 (1994). Zur Bestimmung der Aromatase-Inhibition und der nachfolgenden Östrogenreduzierung wird auf die in den genannten Übersichtsartikeln angegebenen, weiteren Literaturnachweise verwiesen, s. beispielsweise A.M.H. Brodi et al. in: "J. Steroid Biochem. Molec. Biol.", Vol. 7, pp. 787-793 (1976), und D.A. Marsh et al. in: "J. Med. Chem.", Vol. 28, pp. 788-795 (1985).

In der WO-A-96/08231 werden Aromatase-Inhibitoren zur Bekämpfung des Haarausfalls verwendet. In einem Medikament zur Beeinflussung des Haarwachstums liegt neben dem Aromataseinhibitor ein Androgenrezeptor-Antagonist vor. Die Förderung des Haarwachstums ist jedoch eine von der Mastalgie grundsätzlich verschiedene Problemstellung, und ein in der Druckschrift bezeichneter Androgenrezeptor-Antagonist ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung nicht erforderlich.

Spezielle Azolderivate und deren aromatasehemmende und antimycotische Wirkung werden ferner beschrieben in der EP-A-0 575 210.

Das US-Patent Nr. 4 937 250 offenbart spezielle Verbindungen mit Nitril- und Imididazolyl- und ggf. weiter substituiertem Toluolgrundgerüst (alpha-Heterocyclus substituierte Tolunitrile) als aromatasehemmende Wirkstoffe und schlägt die jeweiligen Wirkstoffe enthaltende, pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen, rectalen, transdermalen oder parenteralen Applikation gegen Östrogensynthese abhängige Zustände wie Gynecomastia, Mamma- und endometrialen Tumoren, Endometriosis und Frühwehen vor.

In dem US-Patent Nr. 4 895 715 wird eine Behandlung gegen Gynecomastia beim Mann, speziell gegen eine benigne Form der Hypertrophie der Prostata vorgeschlagen, bei der ein Antiandrogen (z.B. Flutamid) zusammen mit einem Aroamtseinh inhibitor (4-Hydroxyandrosteron) oder mit einem Antiöstrogen (Tamoxifen) oral oder parenteral, d.h. systemisch, verabreicht wird.

Für weitere spezielle Anwendungen sind Aromataseinhibitoren als Substanzen beschrieben worden, die sich günstig zur kosmetischen Behandlung von gestörtem Unterhaut-Bindefettgewebe, insbesondere der Cellulite (s. WO-A-97/36570), sowie zur Straffung und Verkleinerung von Fettzellen-haltigen Körperpartien, insbesondere der Bruststraffung (s. WO-A-99/17712), auswirken. Aus solchen Anwendungsfällen können jedoch keine Rückschlüsse gezogen werden für das Problem der Behandlung der Mastalgie. Ein Mastalgie lindernder Effekt war nicht zu erwarten.

~~Eine erst in der WO-A-97/36570 erschlossene, neue~~ Substanzwahl innerhalb der Klasse der Aromataseinhibitoren, nämlich solcher aromatasehemmender Sterole (Glycine), die aus Soja stammen (Soja-Gycinen, INCI-Name nach dem Linné-System), können auch im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden. Insoweit wird auf die WO-A-97/36570 verwiesen. Dies gilt auch für die dort ebenfalls beschriebenen oxidativ behandelten Soja-Glycine.

In Kombination mit den Aromataseinhibitoren kann in der erfindungsgemäßen topischen Zusammensetzung, um die Mastalgie lindernde Wirkung zu steigern, eine zur Gruppe der Anti-Östrogene gehörende Substanz eingeschlossen sein. Als Beispiele für Substanzen der Anti-Östrogenklasse sind insbesondere die nicht-steroidalen Östrogen-Antagonisten Tamoxifen (Z-2-[4-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-

dimethylamin) und Aminoglutethimid (3-(4-Aminophenyl)-3-ethyl-2,6-piperidin-dion) sowie deren Analoga und Derivate, beispielsweise das 3-Hydroxytamoxifen, das 4-Hydroxytamoxifen sowie das 7  $\alpha$ -Alkyl-Sulfinyl-Tamoxifen-Analoga (ICI 182,780), zu erwähnen. Diese erfindungsgemäße  
5 Kombinationszusammensetzung ist vorteilhaft aufgrund der besseren Verträglichkeit der topischen Applikation im Gegensatz zur systemischen Applikation von z.B. Tamoxifen mit den damit verbundenen Nebenwirkungen. Es können auch  
10 ein oder mehrere Aromatase-Inhibitoren mit einem oder mehreren Anti-Östrogenen kombiniert werden. Das bei der Kombination zu verwendende, gewichtsmäßige Mengenverhältnis von Aromatase-Inhibitor zu Anti-Östrogen liegt  
geeigneterweise in einem Bereich von 90/10 bis 10/90,  
15 insbesondere in einem Bereich von 60/40 bis 40/60.

Um den therapeutischen Ansatz der vorliegenden Erfindung noch gezielter zu ermöglichen und besser abstimmen zu können, kann eine oder mehrere ~~der oben beschriebenen~~  
20 Aromataseinhibitoren und ggf. Antiöstrogene mit einem weiteren Wirkprinzip derart kombiniert werden, dass zusätzlich oder gleichzeitig die Bildung und/oder die Wirkung von Dihydrotestosteron gehemmt wird. Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist dadurch begründet,  
25 dass manche der oben genannten steroidalen Aromataseinhibitoren den erwünschten Effekt der gleichzeitigen Hemmung des Enzyms 5-alpha-Reduktase besitzen, das für die Reduktion des Testosterons zum wirksamen Androgen Dihydrotestosteron (DHT) verantwortlich ist. Ohne die  
30 gleichzeitige Hemmung der 5-alpha-Reduktase überwiegen nach Hemmung allein der Aromatase in der Brust und in der Brusthaut Androgene, was zu lokalen Vermännlichungserscheinungen wie Haarwuchs oder Akne führen könnte. Die Hemmung der 5-alpha-Reduktase kann nicht nur durch Einsatz

solcher Substanzen mit gleichzeitiger Aromatase- und 5-alpha-Reduktase-Hemmwirkung, sondern auch durch kombinierte topische Applikation eines Aromatasehemmers ohne die Hemmwirkung auf die 5-alpha-Reduktase mit Hemmstoffen der 5-alpha-Reduktase erreicht werden.

Beispiele für 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren schließen ein, wobei je nach Typ klassifiziert wird:

10

Typ 1-Hemmer:

LY191704 (Benzochinolinon)

4,7 beta-Dimethyl-4-azacholestan-3-on (MK-386) und

15

verwandte 4-Azasteroide

Benzo[c]chinolizin-3-on

Typ 2-Hemmer:

20

Benzophenon- and Indolcarboxylsäuren

N-tert-Butyl-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17- $\beta$ -carboxamid  
(Finasterid)

25

Duale Hemmer (Typ 1 und Typ 2):

3-Carboxy-20-keto-Steroide

30

6-Azasteroid

4-Aza-3-oxo-5 alpha-androst-1-en-17 beta-N-aryl-6-Azasteroide

FK143

## Nichtsteroidale Hemmer:

- 4-(1-Benzoylindol-3-yl)buttersäuren  
5 4-[3-[3-[Bis(4-isobutylphenyl)methylamino]benzoyl]-1H-indol-1-yl]-buttersäure  
Benzanilid-Derivate  
Carbamoylalkenyl)phenoxy carboxylsäure-Derivate  
Ethyl-4-(1-methyl-2-oxopiperid-5-yl)benzoat  
10 FK143  
N,N-bis(1-Methylethyl)-4-[3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxopyrid-5-yl)propyl]benzamid  
Phenoxybenzoesäure-Derivate  
Carboxamid- und Phenylalkyl-substituierte Pyridone und  
15 Piperidone  
Natrium-4-[2-(2,3-dimethyl-4-[1-(4-isobutylphenylethoxy)benzolamino]phenoxy]butyrat (ONO-3805)  
(Z)-4-2-[[3-[1-(4,4'-Difluorobenzhydryl)indol-5-yl]-2-pentenoyl]-aminol]phenoxy]butyric acid (KF20405)

20

## Steroidale Hemmer:

- 17 beta-(N,N-Diisopropylcarbamoyl)estra-1,3,5(10)-trien-3-  
25 sulfonsäure  
17 beta-Carbamoyl-1,3,5(10)-estratrien-3-carboxylsäuren  
17 beta-N,N-Diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 alpha-androstan-3-on (4-MA)  
17 beta-N-(2-Methyl-2-propyl)-carbamoyl-androst-3,5-dien-3-  
30 carboxylsäure  
3-Androsten-3-carboxylsäuren (steroidale Acrylate),  
3-Carboxy-17 beta-substituierte Steroid  
4-aza-3-oxo-Steroidfamilie  
4-Hydroxy-androstenedion

4-Methyl-4-aza-5 alpha-pregnan-3-on-20(S)-carboxylat  
6-Methylen-progesteron-, -androsten- und -androstan-  
Derivate

Finasterid

5 Progesteron

Natrium-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 alpha-pregnan-20 (S)-  
carboxylat

Steroidale A-Ring-Arylcarboxylsäuren

TZP-4238 (steroidales Antiandrogen)

10

Auch diese Substanzen zur Hemmung der Bildung und/oder  
Wirkung von Dihydrotestosteron sind an sich bekannt,  
allerdings lediglich zur Behandlung benigner Prostata-  
15 Hyperplasie (s. "Rote Liste", Editio Cantor, Aulendorf  
(DE), (1999)).

Als Beispiel für Substanzen mit bifunktioneller Fähigkeit,  
d.h. die sowohl eine Aromatase- als auch eine 5-alpha-  
20 Reduktase-Hemmwirkung entfalten können, ist das dem  
Androstendion sehr ähnliche Sterol 4-Hydroxyandrostendion  
sowie deren Derivate, z.B. das o.g. Formestan, oder die  
Sojasterole zu nennen.

25 Im Sinne einer gesteigerten Effizienz sind erfindungsgemäß  
solche Aromataseinhibitoren und ggf. solche Antiöstrogen  
und/oder 5-alpha-Reduktaseinhibitoren bevorzugt, die einen  
lipophilen Charakter aufweisen. Solche lipophile  
Substanzen, insbesondere wenn sie in ein geeignetes  
30 pharmakologisches Hautpermeations-Vehikelsystem eingebracht  
sind, können leicht durch die Hautschichten sowie  
Zellmembranen passieren und somit schnell und effizient  
ihre Wirkung entfalten. Solche Substanzen bzw. die diese  
Substanzen enthaltenden Zusammensetzungen sind daher

besonders gut für die topische Anwendung geeignet. Dies trifft insbesondere auf die steroidal Aromatase-Inhibitoren zu, die von Natur aus durch das Steroid-Gerüst einen lipophilen Charakter besitzen und in der Regel eine gute bis sehr gute perkutane Resorptionsfähigkeit und Zellmembrangängigkeit aufweisen. Zudem können sich die lipophilen Substanzen leicht im Fettgewebe anreichern. Substanzen, die von Natur aus eine erwünschte, hohe Lipophilie nicht aufweisen, können auf an sich bekannte Weise durch Modifizierung bzw. Derivatisierung mit lipophilen Gruppen lipophil gemacht werden, ohne die Mastalgie lindernde Wirkung zu verlieren.

Falls in einzelnen Fällen die perkutane Resorption Probleme bereitet, oder falls eine gesteigerte perkutane Resorption erreicht werden soll, können in der verwendeten Zusammensetzung vorzugsweise zusätzlich Mittel zur Förderung der perkutanen Resorption eingesetzt werden. Solche Mittel zur Förderung der perkutanen Resorption sind bekannt. Beispielsweise eignen sich hierfür Hyaluronidate, Dimethylsulfoxid (DMSO) und dergleichen.

Zur topischen Anwendung kann eine hierfür geeignete Formulierung des zu verwendenden Stoffs gewählt werden, z.B. eine Salbe, eine Creme, ein Gel, eine Emulsion (Lotio), ein Puder, ein Öl usw.. Zu diesem Zweck umfaßt die Zusammensetzung Zusatzstoffe, die für die entsprechende Formulierung als Salbe, Creme, Gel, Emulsion, Puder oder Öl usw. üblich sind. Beschriebene sowie handelsübliche, herkömmliche Hautpflegemittel sind in den jeweiligen Formulierungen zum Einsatz in der vorliegenden Erfindung geeignet. Als übliche Zusatzstoffe für solche Formulierungen dienen beispielsweise pflanzliche Öle wie Mandelöl, Olivenöl, Pfirsichkernöl, Erdnußöl, Ricinusöl u.



dergl., Pflanzenextrakte, etherische Öle, Vitaminöle, Fette und fettähnliche Stoffe, Lipoide, Phosphatide, Kohlenwasserstoffe wie Paraffine, Vaseline, Lanolin, Wachse u. dergl., Detergentien, weitere Hautwirkstoffe wie  
5 Lecithin, Wollfettalkohole, Carotin u. dergl., Hautnährstoffe, Parfums, kosmetische Stoffe, Alkohole, Glycerol, Glykole, Harnstoff, Talk, Konservierungsmittel, Sonnenschutzmittel, Farbstoffe wie Titanweiß und Zinkweiß, Antioxidantien usw.. Als Grundsubstanz dient im allgemeinen  
10 Wasser. Unter Zusatz von Emulgatoren wie Fettalkoholsulfate, Alkaliseifen, Lecitine, Triethanolamin u. dergl. kann eine O/W- oder W/O-Emulsion erhalten werden.

Sehr gut einsetzbar sind auch sogenannte transdermal-  
15 therapeutische Systeme (TTS) für die Haut, bei dem der Wirkstoff über ein klebefähiges Trägersystem, beispielsweise ein Pflaster, kontinuierlich über einen längeren Zeitraum in geeigneten Dosen auf die Haut appliziert werden kann.

20

Der Aromataseinhibitor kann in der Zusammensetzung in einer Menge eingesetzt werden, dass die Mastalgiesymptome wirksam eingedämmt bzw. gelindert werden. Dies kann auch in Abhängigkeit vom Schweregrad der Mastalgie bestimmt und auf  
25 den jeweiligen Anwendungsfall angepaßt werden. Geeignet ist beispielsweise ein Wirkstoffgehalt in der gesamten Zusammensetzung von 0,0001 bis 10 Gewichtsprozent (Gew.%), vorzugsweise 0,001 bis 5 Gew.% und insbesondere 0,3 bis 2 Gew.%. Für die wahlweise möglichen Antiöstrogene und/oder  
30 5-alpha-Reduktaseinhibitoren sind entsprechende Mengenbereiche ebenfalls geeignet.

Der Gehalt des ggf. einzusetzenden Resorptionsfördermittels hängt in erster Linie von der Art des Resorptionsförder-

mittels ab. Die jeweils herkömmlich eingesetzten Gehaltswerte sind dabei völlig geeignet. Hyaluronidate beispielsweise können in einer Konzentration von 0,01 bis 1 Gew.%, insbesondere 0,05 bis 0,2 Gew.% verwendet werden.

- 5 Für DMSO ist ein weiterer Gehaltsbereich geeignet, beispielsweise 1 bis 25 Gew.%, insbesondere 5 bis 10 Gew.%.

- Die weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Zusatzstoffe können in den für die jeweiligen Formulierungen üblichen  
10 Mengen eingesetzt werden.

Nachfolgend werden nicht einschränkend zu verstehende Beispiele zur weiteren Erläuterung der Erfindung beschrieben.

- 15 Es werden Behandlungen stellvertretend mit 4-Hydroxy-Androstendion beim Mastalgie - Syndrom beschrieben, wobei anstelle von 4-Hydroxy-Androstendion andere Aromatase-Inhibitoren eingesetzt werden können.

20

#### Beispiel 1

I. L. weiblich 17 Jahre

- 25 Befund: 3 bis 5 Tage vor jeder Menstruation auftretende spannungsbedingte Schmerzen in beiden Brüsten, scheinbar gebündelt in die Brustwarzen schießend. Während der Menstruationsperiode dann langsam abnehmende Schmerzen, Symptomatik und Spannungszustände bis etwa zum 10. Tag nach  
30 Eintritt der Menstruation.

Es wurde eine mit 0,5 Gew.-% 4-Hydroxy-Androstendion versetzte Creme eingesetzt (0,5% 4-OH-Androstendion eingebracht in 100 ml Asche-Basis-Creme). Verabreicht

wurden 4g täglich, und  
zwar 2g äußerlich auf jede Brust aufgetragen und  
vorsichtig einmassiert.

- 5    Beginn des Heilversuchs zirka 3 Wochen vor der Periode.  
Ergebnis der ersten Folgeperiode:  
Deutlich geminderter Spannungsschmerz; Symptomatik lässt  
schneller nach.  
Bereits 5 Tage nach Menstruationsbeginn schmerzfrei.

- 10    Weiterführung des Heilversuches mit täglicher Applikation  
der  
4-OH-Androstendion-Creme 0,5%ig..  
Ergebnis der zweiten Folgeperiode: völlige Schmerzfreiheit

15

### Beispiel 2

- 20    M.D., weiblich 34 Jahre

- Befund: Seit Jahren jeweils 3 - 5 Tage vor der Menstruation  
auftretendes starkes Schwellungs- und Spannungsgefühl mit  
diffuser in den Brustkorb ausstrahlender  
25    Schmerzsymptomatik, die bis zum Eintritt der Menstruation  
schier unerträglich wird. Seit Jahren 1 - 3 Tage pro Monat  
wegen dieser  
Beschwerden arbeitsunfähig. Abklingen der Symptomatik erst  
am 8. - 12. Tag nach Menstruationseintritt.

30

Heilversuch mit 1%iger 4-OH-Androstendion-Creme (1g 4-OH-  
Androstendion eingebracht in 100 ml Asche-Basis-Creme).

Dosierung 1 x täglich 4g, jeweils 2g aufgetragen auf jede

Brust.

Der Start des Heilversuches erfolgte zirka 2 Wochen vor Eintritt der Menstruation.

- 5 Folge - Periode 1: etwas blanderer Verlauf; 1 Tag arbeitsunfähig.

- 10 Folge - Periode 2: Deutlich geringeres Schwellungs- und Spannungsgefühl; erheblich geringere Schmerzsymptomatik; nur noch in Brüsten lokalisiert, keine Arbeitsunfähigkeit.

- 15 Fortführung des Heilversuches mit 0,5%iger 4-OH-Androstendion-Creme (0,5 g 4-OH-Androstendion eingebracht in 100 ml Asche-Basis-Creme) 4g täglich, d.h. 2 g auf jede Brust aufgetragen.

Folgeperioden: Kaum noch Schwellungs- und Spannungsgefühle; praktisch schmerzfrei. Seither keine Mastopathie - bedingte Arbeitsunfähigkeit.

20

PATENTANSPRÜCHE

1. Zusammensetzung zur medizinischen Behandlung mittels  
5 topischer Applikation, dadurch gekennzeichnet, dass die  
Zusammensetzung neben üblichen Bestandteilen topischer  
Applikationsformen einen Aromatase-Inhibitor enthält.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
10 daß der Aromatase-Inhibitor einen lipophilen Charakter  
aufweist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch  
gekennzeichnet, dass der Aromatase-Inhibitor eine  
15 Steroidverbindung ist.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch  
gekennzeichnet, dass der Aromatase-Inhibitor ein  
aromatasehemmendes Sterol ist.  
20
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch  
gekennzeichnet, dass das aromatasehemmendes Sterol aus  
Soja-Glycine stammt.
- 25 6. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden  
Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Aromatase-  
Inhibitor in einer Zusammensetzung in einer Menge von 0,001  
bis 5 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge der  
Zusammensetzung, enthalten ist.  
30
7. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden  
Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner ein  
Anti-Östrogen enthält.

8. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Aromatase-Inhibitor eine Substanz dient, die gleichzeitig eine Hemmwirkung gegenüber der 5-alpha-Reduktase besitzt.

5

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner eine vom eingesetzten Aromatase-Inhibitor verschiedene Substanz enthält, die eine 5-alpha-Reduktase-Inhibitorwirkung besitzt.

10

10. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner Mittel zur Förderung der perkutanen Resorption umfaßt.

15

11. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Salbe, Creme, Gel, Öl oder Emulsion bzw. Lotio formuliert ist.

~~12. Zusammensetzung nach Anspruch II, dadurch gekennzeichnet, dass sie Zusatzstoffe umfaßt, die für die entsprechende Formulierung als Salbe, Creme, Gel, Öl, Emulsion bzw. Lotio üblich sind.~~

20

13. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einem Transdermalsystem integriert ist.

25

14. Verwendung eines Aromatase-Inhibitors oder eine einen Aromatase-Inhibitor enthaltende Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Mastalgie mittels lokal topischer Applikation.

30

15. Verwendung nach Anspruch 13, wobei eine wie in einem der Ansprüche 2 bis 13 definierte Zusammensetzung appliziert wird.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. Mai 2002 (10.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2002/036129 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 31/5685**,  
A61P 29/00, A61K 31/565, 31/00, 45/06

LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2001/012536

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. Oktober 2001 (30.10.2001)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 54 294.8 2. November 2000 (02.11.2000) DE

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: SCHMIDT, Alfred [DE/DE]; Siebenschön 17,  
22529 Hamburg (DE). WIELAND, Heinrich [DE/DE]; In  
der Wiehre 13, 79271 St. Peter (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht

(74) Anwälte: PRÜFER, Lutz, H. usw.; Prüfer & Partner GbR,  
Harthäuser Strasse 25d, 81545 München (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 26. Februar 2004

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
~~AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,~~  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2002/036129 A3

(54) Title: TOPICAL TREATMENT OF MASTALGIA WITH AROMETERSE INHIBITORS SUCH AS ANDROSTENDIONE

(54) Bezeichnung: TOPISCHE BEHANDLUNG VON MASTALGIE MIT AROMATASE-HEMMERN, WIE ANDROSTEN-  
DION

(57) Abstract: The invention relates to a composition for medical treatment by topical application. In addition to the usual compo-  
nents of topical forms of application, the inventive composition contains an aromatase inhibitor. The active agent or the composition  
containing this active agent is particularly suitable for the prevention and treatment by therapy of mastalgia.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine Zusammensetzung zur medizinischen Behandlung mittels topischer Applikation beschrie-  
ben, die neben üblichen Bestandteilen topischer Applikationsformen einen Aromatase-Inhibitor enthält. Der Wirkstoff bzw. die  
diesen Wirkstoff enthaltende Zusammensetzung ist speziell zur Prophylaxe und zur Therapie der Mastalgie geeignet.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In Application No  
PCT/EP 01/12536

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/5685 A61P29/00 A61K31/565 A61K31/00 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 43553 A (PRO DUCT HEALTH INC) 27 July 2000 (2000-07-27) claims 16,17,49-52,55-58 page 17 ---	1-4,6,7, 11
X	US 6 020 327 A (MESSENGER ANDREW GUY) 1 February 2000 (2000-02-01) page 4, line 37 - line 53 claims 5,6 ---	1-4,6, 10-12
X	EP 0 342 665 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 23 November 1989 (1989-11-23) page 2, line 11 - line 32 page 17, line 23 - line 36 ---	1-4
X	US 5 202 314 A (GOURVEST JEAN-FRANCOIS ET AL) 13 April 1993 (1993-04-13) column 7, paragraph 2 ---	1-4
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2002

Date of mailing of the international search report

19/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP 01/12536

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 36570 A (S W PATENTVERWERTUNGS GES M B ; SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRI) 9 October 1997 (1997-10-09) claims 1-4 page 6, paragraph 4 ----	
P, X	WO 01 12206 A (SCHMIDT ALFRED ; WIELAND HEINRICH (DE)) 22 February 2001 (2001-02-22) page 18, line 10 -page 19, line 9 ----	1-13
X	WO 99 49851 A (BIORESPONSE L L C ; JACOBS IRWIN C (US); ZELIGS MICHAEL A (US)) 7 October 1999 (1999-10-07) page 31, line 33 -page 32, line 7 page 29, line 23 -page 30, line 9 claims 1,7 ----	14, 15
X	EP 0 684 235 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 29 November 1995 (1995-11-29) page 3, line 5 - line 53 ----	14, 15
X	WO 99 47143 A (S W PATENTVERWERTUNGS GMBH ; SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRICH) 23 September 1999 (1999-09-23) page 1, paragraph 1 examples 1-5 page 4, line 31 -page 5, line 6 claim 1 ----	1-4, 6-13
X	<del>US 5 804 168 A (MURAD HOWARD)</del> US 5 804 168 A (MURAD HOWARD) 8 September 1998 (1998-09-08) column 15 -column 16 ----	1-5
X	US 5 641 877 A (HOLT DENNIS ALAN ET AL) 24 June 1997 (1997-06-24) column 13, line 3 - line 6 column 30, line 24 - line 42 ----	9
X	WO 92 18132 A (MERCK & CO INC) 29 October 1992 (1992-10-29) page 173 claim 1 -----	9

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12536

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17 (2) a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Although claims 14 and 15 concern a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

see additional sheet (FURTHER INFORMATION FROM PCT/ISA/210)

3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## Continuation of Box I, 2

The current claims 1 to 15 concern compounds in each case characterized by a desirable attribute or property, namely the activity as aromatase inhibitor, lipophilic aromatase inhibitor, steroidal aromatase inhibitor, anti-oestrogen, and 5-alpha reductase inhibitors.

The claims therefore encompass all compounds, etc. that have this attribute or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such compounds, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the compounds by means of the desired result.

The current claims 2 to 5 concern products that are not adequately characterized. The use of definitions such as "aromatase inhibitor of a lipophilic nature", "steroid compound" and "aromatase-inhibiting sterol originating from soya glycine" must, in the current circumstances, be ~~considered to lack clarity (PCT Article 6). It is impossible to compare the~~ definitions chosen by the applicant with the prior art disclosure in this respect.

This lack of clarity is also such that it renders a meaningful search covering the entire scope of protection sought impossible. Therefore the search was directed to the parts of the claims which appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is, the parts concerning the products as defined in the examples in the description.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No  
PCT/EP 01/12536

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0043553	A	27-07-2000	AU 2631900 A	07-08-2000
			AU 2632000 A	07-08-2000
			AU 2740600 A	07-08-2000
			EP 1144003 A1	17-10-2001
			EP 1146787 A1	24-10-2001
			EP 1147223 A1	24-10-2001
			JP 2002535628 T	22-10-2002
			JP 2002535635 T	22-10-2002
			WO 0043038 A1	27-07-2000
			WO 0042841 A1	27-07-2000
			WO 0043553 A1	27-07-2000
			AU 5441400 A	05-12-2000
			EP 1179184 A1	13-02-2002
			WO 0070349 A1	23-11-2000
			US 2001034038 A1	25-10-2001
US 6020327	A	01-02-2000	AT 197889 T	15-12-2000
			AU 705118 B2	13-05-1999
			AU 3525395 A	29-03-1996
			CA 2200085 A1	21-03-1996
			DE 69519582 D1	11-01-2001
			EP 0777458 A1	11-06-1997
			WO 9608231 A1	21-03-1996
			GB 2295088 A , B	22-05-1996
			JP 10508828 T	02-09-1998
			NZ 292940 A	23-12-1998
EP 0342665	A	23-11-1989	EP 0342665 A2	23-11-1989
			JP 2131588 A	21-05-1990
			<del>US 4935543 A</del>	<del>19-06-1990</del>
			<del>US 5013757 A</del>	<del>07-05-1991</del>
			US 5196564 A	23-03-1993
US 5202314	A	13-04-1993	FR 2677027 A1	04-12-1992
			AT 141610 T	15-09-1996
			CA 2069570 A1	28-11-1992
			DE 69212906 D1	26-09-1996
			DE 69212906 T2	23-01-1997
			DK 516530 T3	07-10-1996
			EP 0516530 A1	02-12-1992
			ES 2090544 T3	16-10-1996
			GR 3020830 T3	30-11-1996
			JP 3205389 B2	04-09-2001
			JP 5178885 A	20-07-1993
WO 9736570	A	09-10-1997	AT 200978 T	15-05-2001
			AU 1793397 A	22-10-1997
			DE 59703511 D1	13-06-2001
			WO 9736570 A1	09-10-1997
			EP 0907351 A1	14-04-1999
			ES 2156361 T3	16-06-2001
			JP 2001500841 T	23-01-2001
			US 5945109 A	31-08-1999
WO 0112206	A	22-02-2001	AU 6567800 A	13-03-2001
			BR 0013272 A	23-04-2002
			WO 0112206 A2	22-02-2001
			EP 1253966 A2	06-11-2002

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 01/12536

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9949851	A	07-10-1999	US 6086915 A AU 3377299 A CA 2326653 A1 CZ 20003583 A3 EP 1067913 A1 WO 9949851 A1	11-07-2000 18-10-1999 07-10-1999 14-11-2001 17-01-2001 07-10-1999
EP 0684235	A	29-11-1995	AU 682947 B2 AU 2033295 A CA 2150326 A1 EP 0684235 A1 JP 8041032 A US 5587392 A	23-10-1997 07-12-1995 28-11-1995 29-11-1995 13-02-1996 24-12-1996
WO 9947143	A	23-09-1999	EP 0943333 A1 AU 751040 B2 AU 3143499 A BR 9908885 A CA 2324077 A1 CN 1301165 T WO 9947143 A1 EP 1063998 A1 HU 0101005 A2 JP 2002506823 T PL 343100 A1 SK 13422000 A3 US 2002086856 A1	22-09-1999 08-08-2002 11-10-1999 21-11-2000 23-09-1999 27-06-2001 23-09-1999 03-01-2001 28-08-2001 05-03-2002 30-07-2001 10-05-2001 04-07-2002
US 5804168	A	08-09-1998	NONE	
<del>US 5641877</del>	<del>A</del>	<del>24-06-1997</del>	<del>US 5641765 A</del> AU 5613394 A AU 5671794 A CA 2149427 A1 CN 1101914 A CN 1101916 A EP 0673251 A1 EP 0669932 A1 JP 8503471 T JP 8503474 T MX 9307203 A1 NZ 258723 A SI 9300601 A WO 9411004 A1 WO 9411386 A1 US 5683995 A ZA 9308538 A ZA 9308540 A	<del>24-06-1997</del> 08-06-1994 08-06-1994 26-05-1994 26-04-1995 26-04-1995 27-09-1995 06-09-1995 16-04-1996 16-04-1996 29-07-1994 20-12-1996 30-06-1994 26-05-1994 26-05-1994 04-11-1997 13-09-1994 13-09-1994
WO 9218132	A	29-10-1992	AU 1893492 A IE 921239 A1 PT 100388 A WO 9218132 A1 ZA 9202810 A	17-11-1992 21-10-1992 30-07-1993 29-10-1992 25-11-1992

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12536

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/5685 A61P29/00 A61K31/565 A61K31/00 A61K45/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 43553 A (PRO DUCT HEALTH INC) 27. Juli 2000 (2000-07-27) Ansprüche 16,17,49-52,55-58 Seite 17	1-4,6,7, 11
X	US 6 020 327 A (MESSENGER ANDREW GUY) 1. Februar 2000 (2000-02-01) Seite 4, Zeile 37 - Zeile 53 Ansprüche 5,6	1-4,6, 10-12
X	EP 0 342 665 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 23. November 1989 (1989-11-23) Seite 2, Zeile 11 - Zeile 32 Seite 17, Zeile 23 - Zeile 36	1-4
X	US 5 202 314 A (GOURVEST JEAN-FRANCOIS ET AL) 13. April 1993 (1993-04-13) Spalte 7, Absatz 2	1-4

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Dezember 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/12/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12536

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 97 36570 A (S W PATENTVERWERTUNGS GES M B ;SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRI) 9. Oktober 1997 (1997-10-09) Ansprüche 1-4 Seite 6, Absatz 4	
P,X	WO 01 12206 A (SCHMIDT ALFRED ;WIELAND HEINRICH (DE)) 22. Februar 2001 (2001-02-22) Seite 18, Zeile 10 -Seite 19, Zeile 9	1-13
X	WO 99 49851 A (BIORESPONSE L L C ;JACOBS IRWIN C (US); ZELIGS MICHAEL A (US)) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) Seite 31, Zeile 33 -Seite 32, Zeile 7 Seite 29, Zeile 23 -Seite 30, Zeile 9 Ansprüche 1,7	14,15
X	EP 0 684 235 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 29. November 1995 (1995-11-29) Seite 3, Zeile 5 - Zeile 53	14,15
X	WO 99 47143 A (S W PATENTVERWERTUNGS GMBH ;SCHMIDT ALFRED (DE); WIELAND HEINRICH) 23. September 1999 (1999-09-23) Seite 1, Absatz 1 Beispiele 1-5 Seite 4, Zeile 31 -Seite 5, Zeile 6 <b>Anspruch 1</b>	1-4,6-13
X	US 5 804 168 A (MURAD HOWARD) 8. September 1998 (1998-09-08) Spalte 15 -Spalte 16	1-5
X	US 5 641 877 A (HOLT DENNIS ALAN ET AL) 24. Juni 1997 (1997-06-24) Spalte 13, Zeile 3 - Zeile 6 Spalte 30, Zeile 24 - Zeile 42	9
X	WO 92 18132 A (MERCK & CO INC) 29. Oktober 1992 (1992-10-29) Seite 173 Anspruch 1	9



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/12536

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. -  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl die Ansprüche 14-15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. -  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. -  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. -
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-15 beziehen sich auf eine Verbindung, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich die Aktivität als Aromatase Inhibitor, lipophilen Aromatase Inhibitor, steroidisch Aromatase Inhibitor, anti Östrogen, 5 alpha Reduktase Hemmern.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindungen liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren.

Die geltenden Patentansprüche 2-5 beziehen sich auf ein Produkt, das nicht gut charakterisiert ist. Die Verwendung dieser Definitionen wie "Aromatase-Inhibitor mit lipophilen Charakter", "Steroidverbindung", "aromatasehemmendes Sterol der aus Soya-Glycine stammt" muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen.

Es ist unmöglich, die vom Anmelder gewählten Definitionen mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart.

Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

~~Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet,~~  
welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte wie in der Beschreibung in der Beispiele definiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. des Aktenzeichens  
PCT/EP 01/12536

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0043553 A	27-07-2000	AU 2631900 A	07-08-2000
		AU 2632000 A	07-08-2000
		AU 2740600 A	07-08-2000
		EP 1144003 A1	17-10-2001
		EP 1146787 A1	24-10-2001
		EP 1147223 A1	24-10-2001
		JP 2002535628 T	22-10-2002
		JP 2002535635 T	22-10-2002
		WO 0043038 A1	27-07-2000
		WO 0042841 A1	27-07-2000
		WO 0043553 A1	27-07-2000
		AU 5441400 A	05-12-2000
		EP 1179184 A1	13-02-2002
		WO 0070349 A1	23-11-2000
		US 2001034038 A1	25-10-2001
US 6020327 A	01-02-2000	AT 197889 T	15-12-2000
		AU 705118 B2	13-05-1999
		AU 3525395 A	29-03-1996
		CA 2200085 A1	21-03-1996
		DE 69519582 D1	11-01-2001
		EP 0777458 A1	11-06-1997
		WO 9608231 A1	21-03-1996
		GB 2295088 A, B	22-05-1996
		JP 10508828 T	02-09-1998
		NZ 292940 A	23-12-1998
EP 0342665 A	23-11-1989	EP 0342665 A2	23-11-1989
		JP 2131588 A	21-05-1990
		US <del>4935543 A</del>	<del>19-06-1990</del>
		US <del>5013757 A</del>	<del>07-05-1991</del>
		US 5196564 A	23-03-1993
US 5202314 A	13-04-1993	FR 2677027 A1	04-12-1992
		AT 141610 T	15-09-1996
		CA 2069570 A1	28-11-1992
		DE 69212906 D1	26-09-1996
		DE 69212906 T2	23-01-1997
		DK 516530 T3	07-10-1996
		EP 0516530 A1	02-12-1992
		ES 2090544 T3	16-10-1996
		GR 3020830 T3	30-11-1996
		JP 3205389 B2	04-09-2001
		JP 5178885 A	20-07-1993
WO 9736570 A	09-10-1997	AT 200978 T	15-05-2001
		AU 1793397 A	22-10-1997
		DE 59703511 D1	13-06-2001
		WO 9736570 A1	09-10-1997
		EP 0907351 A1	14-04-1999
		ES 2156361 T3	16-06-2001
		JP 2001500841 T	23-01-2001
		US 5945109 A	31-08-1999
WO 0112206 A	22-02-2001	AU 6567800 A	13-03-2001
		BR 0013272 A	23-04-2002
		WO 0112206 A2	22-02-2001
		EP 1253966 A2	06-11-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12536

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9949851	A	07-10-1999	US 6086915 A 11-07-2000 AU 3377299 A 18-10-1999 CA 2326653 A1 07-10-1999 CZ 20003583 A3 14-11-2001 EP 1067913 A1 17-01-2001 WO 9949851 A1 07-10-1999
EP 0684235	A	29-11-1995	AU 682947 B2 23-10-1997 AU 2033295 A 07-12-1995 CA 2150326 A1 28-11-1995 EP 0684235 A1 29-11-1995 JP 8041032 A 13-02-1996 US 5587392 A 24-12-1996
WO 9947143	A	23-09-1999	EP 0943333 A1 22-09-1999 AU 751040 B2 08-08-2002 AU 3143499 A 11-10-1999 BR 9908885 A 21-11-2000 CA 2324077 A1 23-09-1999 CN 1301165 T 27-06-2001 WO 9947143 A1 23-09-1999 EP 1063998 A1 03-01-2001 HU 0101005 A2 28-08-2001 JP 2002506823 T 05-03-2002 PL 343100 A1 30-07-2001 SK 13422000 A3 10-05-2001 US 2002086856 A1 04-07-2002
US 5804168	A	08-09-1998	KEINE
<del>US 5641877</del>	<del>A</del>	<del>24-06-1997</del>	<del>US 5641765 A 24-06-1997</del> AU 5613394 A 08-06-1994 AU 5671794 A 08-06-1994 CA 2149427 A1 26-05-1994 CN 1101914 A 26-04-1995 CN 1101916 A 26-04-1995 EP 0673251 A1 27-09-1995 EP 0669932 A1 06-09-1995 JP 8503471 T 16-04-1996 JP 8503474 T 16-04-1996 MX 9307203 A1 29-07-1994 NZ 258723 A 20-12-1996 SI 9300601 A 30-06-1994 WO 9411004 A1 26-05-1994 WO 9411386 A1 26-05-1994 US 5683995 A 04-11-1997 ZA 9308538 A 13-09-1994 ZA 9308540 A 13-09-1994
WO 9218132	A	29-10-1992	AU 1893492 A 17-11-1992 IE 921239 A1 21-10-1992 PT 100388 A 30-07-1993 WO 9218132 A1 29-10-1992 ZA 9202810 A 25-11-1992

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**